doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2022.20.027

垂体后叶素联合生长抑素治疗肝硬化上消化道出血临床观察*

王秀辉[1],伍　志[1],庄增礼[1],李　伟[2]

(1. 海南省东方市人民医院,海南 东方　572600;　2. 海南省万宁市人民医院,海南 万宁　571500)

摘要:目的　探讨垂体后叶素联合生长抑素治疗肝硬化上消化道出血的临床疗效。**方法**　选取东方市人民医院 2018 年 8 月至 2021 年 8 月收治的肝硬化上消化道出血患者 120 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 60 例。两组患者均予常规治疗及注射用生长抑素静脉滴注,观察组患者加予垂体后叶素注射液静脉滴注。两组均连续治疗 7 d。**结果**　观察组总有效率为 93.33%,显著高于对照组的 78.33%($P < 0.05$)。观察组患者治疗后的 D - 二聚体、纤维蛋白原水平均显著高于对照组,活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间均显著短于对照组,血管活性肠肽、血管紧张素Ⅱ、血清肾素活性水平均显著低于对照组;免疫球蛋白 A、免疫球蛋白 E、免疫球蛋白 G 水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率相当(16.67% 比 11.67%,$P > 0.05$)。**结论**　垂体后叶素联合生长抑素治疗肝硬化上消化道出血,能改善患者的凝血功能,降低炎性因子水平,改善免疫因子水平。

关键词:肝硬化上消化道出血;垂体后叶素;生长抑素;临床疗效;炎性因子;免疫因子

中图分类号:R969.4;R97　　**文献标志码:A**　　**文章编号:1006 - 4931(2022)20 - 0101 - 04**

Clinical Observation of Pituitrin Combined with Somatostatin in the Treatment of Upper Gastrointestinal Hemorrhage Due to Cirrhosis

WANG Xiuhui[1], WU Zhi[1], ZHUANG Zengli[1], LI Wei[2]

(1. Dongfang People's Hospital, Dongfang, Hainan, China　572600;　2. Wanning People's Hospital, Wanning, Hainan, China　571500)

Abstract: Objective　To investigate the clinical efficacy of pituitrin combined with somatostatin in the treatment of upper gastrointestinal hemorrhage due to cirrhosis. **Methods**　A total of 120 patients with upper gastrointestinal hemorrhage due to cirrhosis admitted to the Dongfang People's Hospital from August 2018 to August 2021 were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 60 cases in each group. The patients in the two groups were given routine treatment and intravenous infusion of Somatostatin for Injection, on this basis, the patients in the observation group were given the intravenous drip of Pituitrin Injection. Both groups were treated continuously for 7 d. **Results**　The total effective rate in the observation group was 93.33%, which was significantly higher than 78.33% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of D - dimer (D - D) and fibrinogen (Fib) in the observation group were significantly higher than those in the control group, while the activated partial thromboplastin time (APTT) and prothrombin time (PT) in the observation group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of vasoactive intestinal peptide (VIP), angiotensin Ⅱ (Ang Ⅱ) and plasma renin activity (PRA) in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the levels of immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin E (IgE) and immunoglobulin G (IgG) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the observation group was similar to that in the control group (16.67% *vs.* 11.67%, $P > 0.05$). **Conclusion**　Pituitrin combined with somatostatin in the treatment of upper gastrointestinal hemorrhage due to cirrhosis can improve the coagulation function, reduce the levels of inflammatory factors and improve the levels of immune factors.

Key words: upper gastrointestinal hemorrhage due to cirrhosis; pituitrin; somatostatin; clinical efficacy; inflammatory factors; immune factors

肝硬化是由多种原因导致的长期或反复出现的弥漫性肝损害[1]。肝硬化早期由于肝脏代偿功能处于较旺盛阶段使得患者无明显相应症状,随着病情的迁移和进展,肝硬化后期表现为肝功能损伤、门静脉高压等,以及各组织器官累积受损;同时伴随着凝血功能损伤和血小板指标异常,可能进一步出现消化道出血、继发感染、肝性脑病、癌变等重度症状[2-3]。上消化道出血是肝硬化最常见的并发症,表现为呕血、黑便、头晕、口渴、肢冷等,持续的上消化道出血可导致出现休克及急性周围循环衰竭,甚至危及生命[4]。肝硬化上消化道出血发生后应及时给予干预措施,在短时间内减少出血量直至止血。生长抑素是急性上消化道出血常用治疗药物,可减少内脏器官的血流,降低门静脉压力,减小侧支循环的血流和压力,减少肝脏血流量,在上消化道出血、胃肠道出血及溃疡出血的治疗中有较好应用[5-6]。但对于部分消化道出血严重的患者,单用生长抑素疗效不足。垂体后叶素具有较强的毛细血管收缩作用,既往临床使用效果良好[7]。为此,本研究中探讨了

*基金项目:海南省卫生计生行业科研项目[19A200100]。

第一作者:王秀辉,男,大学本科,主治医师,研究方向为消化系统疾病的诊治,(电子信箱)lu01gusoukao@163.com。

生长抑素联合垂体后叶素治疗肝硬化上消化道出血的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：符合《急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识（2020版）》[8]中的相关诊断标准且确诊，为非静脉曲张导致的出血；接受内镜下手术止血治疗；对本研究拟用药物无禁忌证或过敏反应；基线资料完整。本研究经东方市人民医学伦理学委员会批准，患者家属签署知情同意书。

排除标准：原发性或其他病因导致的上消化道出血；原发性凝血功能障碍；合并血液系统疾病；观察指标数据不完整；中途自愿退出。

病例选择与分组：选取东方市人民医院2018年8月至2021年8月收治的肝硬化上消化道出血患者120例，按随机数字表法分为观察组和对照组，各60例。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较（$n = 60$）

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 60$)

组别	性别（男/女，例）	年龄（$\overline{X} \pm s$，岁）	肝硬化病程（$\overline{X} \pm s$，年）	出血量（$\overline{X} \pm s$，mL）	Child-Pugh分级（例）		
					A级	B级	C级
观察组	34/26	57.28±9.92	8.10±2.76	89.23±14.28	21	23	16
对照组	31/29	58.61±10.23	8.82±2.83	91.62±15.89	19	27	14
χ^2/t值	0.302	0.723	1.410	0.867	0.553		
P值	0.583	0.471	0.161	0.388	0.758		

1.2 方法

两组患者均予禁食、扩容、补血、保肝、补液及维持水电解质平衡等常规治疗，并予注射用生长抑素（昆明积大制药股份有限公司，国药准字H20046108，规格为每瓶3.0 mg）3.0 mg，溶于50 mL氯化钠注射液（安徽丰原药业股份有限公司，国药准字H20056342，规格为每瓶50 mL∶0.45 g），置静脉泵中持续静脉泵入，速率不超过0.25 mg/h，时间不短于12 h，每日1次。观察组患者加用垂体后叶素注射液（安徽宏业药业有限公司，国药准字H34022977，规格为每瓶1 mL∶6U）2 mL，溶于250 mL氯化钠注射液缓慢静脉滴注，时间不短于1 h，每日1次。两组均连续治疗7 d。

1.3 观察指标与临床疗效判定标准

观察指标：1）凝血功能指标。于治疗前后采集患者全血样本，采用全自动血凝仪检测D-二聚体（D-D）、纤维蛋白原（Fib）、活化部分凝血活酶时间（APTT）、凝血酶原时间（PT）。2）炎性因子。于治疗前后采集患者静脉血3 mL，离心分离得血清，以荧光免疫法、采用荧光免疫分析仪检测血管活性肠肽（VIP）、血管紧张素Ⅱ（Ang Ⅱ）、血清肾素活性（PRA）水平。检测试剂盒均购自上海西格生物科技有限公司，严格按说明书操作。3）免疫因子。以免疫浊度法、采用高量程在线浊度测试仪检测免疫球蛋白（Ig）A，IgE，IgG水平。检测试剂盒均购自上海麦克林生化科技股份有限公司，严格按说明书操作。

疗效判定[9]：显效，呕血、黑便、头晕、口渴、肢冷等症状完全消退，胃镜检查未见活动性出血；有效，表观症状显著消退，胃镜检查显示有少量活动性出血；无效，表观症状及胃镜检查结果显示上消化道出血未改善。总有效=显效+有效。

安全性：观察患者治疗期间恶心呕吐、皮疹、腹泻、血小板升高等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计量资料以$\overline{X} \pm s$表示，组间比较行独立样本t检验，组内比较行配对样本t检验；计数资料以率（%）表示，行χ^2检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例（%），$n = 60$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 60$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	35(58.33)	21(35.00)	4(6.67)	56(93.33)
对照组	29(48.33)	18(30.00)	13(21.67)	47(78.33)
χ^2值				5.551
P值				0.018

表3 两组患者炎性因子水平比较（$\overline{X} \pm s$，$n = 60$）

Tab. 3 Comparison of inflammatory factors levels between the two groups ($\overline{X} \pm s$, $n = 60$)

组别	VIP(pg/mL)		Ang Ⅱ(ng/mL)		PRA(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	152.72±17.29	63.92±7.91*	13.90±3.91	5.94±1.31*	6.31±0.91	3.11±0.64*
对照组	150.97±18.12	72.32±8.37*	14.38±4.61	7.42±1.88*	6.55±0.98	3.99±0.78*
t值	0.380	5.650	0.615	5.003	1.390	6.756
P值	0.704	0.000	0.540	0.000	0.167	0.000

注：与本组治疗前比较，*$P < 0.05$。表4至表5同。

Note: Compared with those before treatment, *$P < 0.05$ (for Tab. 3-5).

表4 两组患者免疫因子水平比较（$\overline{X} \pm s$，mg/L，$n = 60$）

Tab. 4 Comparison of immune factors levels between the two groups ($\overline{X} \pm s$, mg/L, $n = 60$)

组别	IgA		IgE		IgG	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	4.72±0.98	2.12±0.51*	3.54±0.76	1.67±0.39*	7.43±1.45	2.96±0.63*
对照组	4.89±0.95	2.76±0.72*	3.60±0.78	2.14±0.43*	7.31±1.39	3.69±0.73*
t值	0.965	5.619	0.427	6.271	0.463	5.864
P值	0.337	0.000	0.670	0.000	0.644	0.000

表 5 两组患者凝血功能指标比较($\overline{X} \pm s$, $n = 60$)

Tab. 5 Comparison of coagulation function indexes between the two groups ($\overline{X} \pm s$, $n = 60$)

组别	D - D(mg / L)		Fib(g / L)		APTT(s)		PT(s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	3. 12 ± 0. 56	5. 54 ± 0. 98*	2. 59 ± 0. 49	3. 93 ± 0. 79*	38. 49 ± 4. 98	29. 58 ± 3. 27*	18. 56 ± 2. 91	11. 52 ± 2. 49*
对照组	3. 19 ± 0. 61	4. 61 ± 0. 84*	2. 64 ± 0. 52	3. 44 ± 0. 67*	39. 21 ± 5. 14	32. 71 ± 3. 40*	19. 01 ± 2. 86	14. 05 ± 2. 72*
t 值	0. 655	5. 581	0. 542	3. 664	0. 682	5. 140	0. 854	5. 314
P 值	0. 514	0. 000	0. 589	0. 000	0. 494	0. 000	0. 395	0. 000

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 60$]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups [case (%), $n = 60$]

组别	恶心呕吐	皮疹	腹泻	血小板升高	合计
观察组	3(5. 00)	2(3. 33)	3(5. 00)	2(3. 33)	10(16. 67)
对照组	2(3. 33)	2(3. 33)	2(3. 33)	1(1. 67)	7(11. 67)
χ^2 值					0. 617
P 值					0. 432

3 讨论

肝硬化是机体在各种因素的影响下出现的肝脏组织慢性、进行性、弥漫性病变。随着病情的进展，患者的肝细胞大量损伤坏死并呈纤维化状态，而残存的肝细胞出现结节或增生，并逐步导致肝脏的变形和变硬。在肝硬化的并发症中以上消化道出血最常见[10]。这是因为肝硬化程度加重后出现肝功能减退及门脉高压的征象，进而出现食管胃底静脉曲张及破裂等，从而导致急性上消化道出血。急性上消化道出血的发生会进一步加重肝硬化，引发急性休克和循环衰竭[11]。生长抑素可减少内脏器官的血流量，降低门静脉压力，降低侧支循环的血流和压力，并能选择性地作用于内脏血管平滑肌，进而减少肝脏血流量，对上消化道出血疗效较好。但单纯的生长抑素对于严重上消化道出血的疗效有限，难在短时间内获得满意的止血效果。

垂体后叶素既往用于产后出血、肺出血及食管及胃底静脉曲张破裂出血有良好的作用效果。本研究中，观察组总有效率显著高于对照组，表明两药联用对于肝硬化上消化道出血有良好的疗效。这是因为垂体后叶素是从猪、牛等动物的脑垂体后叶中提取到的一种生物活性成分，内含催产素和加压素，其中催产素对子宫平滑肌有选择性作用，其作用强度取决于给药剂量和子宫生理状态[12]；加压素本质上是一种动脉收缩剂，可减少肝门静脉、胃左静脉、奇静脉等血流量，从而减少曲张静脉血流量，通过收缩外周小动脉来减少血流量，同时降低血管压力，并能促进破裂处血管的血栓形成，从而进行有效止血[13]。

上消化道出血通常伴随机体凝血和纤溶系统紊乱，由于机体大量的出血可导致血管内皮功能的异常调节，增加了纤溶酶原活性，延长了凝血时间，使出血不易控制[14]。本研究中，观察组患者治疗后的 D - D 及 Fib 水平均显著高于对照组，APTT 及 PT 均显著短于对照组，表明加用垂体后叶素能进一步改善凝血功能指标，有助于纤溶 - 凝血系统的平衡。上消化道出血也会激发机体分泌炎性因子，其中，VIP 是舒张血管的肠肽类物质，具有扩张血管增加血流量的作用，Ang Ⅱ是缩血管物质，能降低血管阻力，从而升高血容量和循环血压，PRA 可导致血容量降低，外周血管阻力反应性增加，组织灌注下降，上述指标的高表达均会导致消化道出血风险增加[15]。本研究中，观察组患者治疗后的 VIP，Ang Ⅱ，PRA 等炎性因子水平均显著低于对照组，从细胞因子角度证实了垂体后叶素对于肝硬化上消化道出血有良好的疗效。肝硬化合并上消化道出血发生的另一个重要原因是机体免疫功能紊乱，表现为外周 T 淋巴细胞亚群比例失衡，进而导致的各种 Ig 水平的异常表达[16]。观察组患者治疗后的 IgA，IgE，IgG 水平均显著低于对照组，表明两药联用能纠正免疫功能紊乱状态，这得益于垂体后叶素具有一定的免疫抑制作用，可改善免疫功能亢进状态。且观察组增加垂体后叶素治疗后未出现严重的药品不良反应。

综上所述，垂体后叶素联合生长抑素治疗肝硬化上消化道出血，能改善患者的凝血功能，降低炎性因子水平，改善免疫因子水平。

参考文献

[1] RATTANASUPAR A, CHANG A, AKARAPATIMA K, et al. Role of lactulose for prophylaxis against hepatic encephalopathy in cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding: A randomized trial[J]. Indian Journal of Gastroenterology, 2021, 38(12): 818 - 822.

[2] CASTILLO L, PRACHUAPTHUNYACHART S, HALL M, et al. Antibiotic use in cirrhotic children with acute upper gastrointestinal bleeding: A retrospective study using the pediatric health information system (PHIS) database[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(29): e16505.

[3] 吴亚玲，朱建勋，陈艳艳. 奥曲肽联合凝血酶治疗肝硬化合并上消化道出血的疗效及对患者止血效果、不良反应的影响[J]. 现代消化及介入诊疗，2019，24(3)：61 - 64.

[4] 刘金凤，蔡春妙. 针对性护理对改善肝硬化合并上消化道出血患者出血及生活质量的作用[J]. 中国实用医药，2019，